

A protonpumpa-gátló készítmények korszerű használata

Altörjay István dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, ÁOK, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

A gyomorsavgátlás legszélesebb körben elterjedt formája a protonpumpa gátlása. Világszerte az egyik legtöbbet forgalmazott gyógyszerkészítmény-családról van szó. A folyóirat 2018. évi 3. számában megjelent közleménnyel (Gelley A, et al. 144–149) kapcsolatban érkezett megkeresés a szerkesztőséghez, ennek kapcsán éreztük fontosnak bizonyos gyakorlati alapelvek összegzését. Az utóbbi években előtérbe került a tartósan alkalmazott PPI-készítmények esetleges nemkívánatos mellékhatásainak kérdése, ezért is fontos az indikációk minél átgondoltabb kezelése, a józan, mértéktartó és racionális alkalmazás.

KULCSSZAVAK: gyomorsav, protonpumpa-gátló, PPI, indikációk, *Helicobacter pylori* eradikáció

The most widely used pharmaceutical agent for the inhibition of gastric acid secretion is the group of proton pump inhibitors. They belong to the drugs sold in the highest quantity all-over-the-world. In the 3rd issue of CEU-JGH vol. 4. a publication by Gelley A et al. pages 144–149 was published, that provoked some questions to the editors, therefore it was decided to give a short summary of practical principles regarding the use of PPIs. Since in the recent years the possible undesirable side effects of continuously administered PPIs became an important theme of several publications, it is important to make decisions about indications more rationalistic and consize.

KEYWORDS: gastric acid, proton pump inhibitor, PPI, indications, *Helicobacter pylori* eradication

A savfüggő kórképek kiemelkedő jelentőségűek és a belgyógyászati, illetve gasztroenterológiai beteganyag egyik legfontosabb csoportját jelentik.

A gyomorsav képződését 3 tényező indukálja:

- a gyomor beidegző rendszeréből felszabaduló acetilkolin, ami a parietális sejt muszkarinreceptorán keresztül emeli az intracelluláris Ca-szintet;
- az enterochromaffin-like sejtek (ECL) által termelt hisztamin, ami a parietális sejt H₂-receptorán át aktiválja az adenilát-cikláz enzimet és így indukálja az intracelluláris cAMP-szint emelkedését;
- az antrum G-sejtjeiből felszabaduló, a CCK-val rokon gastrin, ami a parietális sejt ún. G-receptorán át hatva emeli az intracelluláris Ca-szintet, egyidejűleg stimulálja az ECL-sejtek CCK2-receptorait is, tehát elősegíti a hisztamin-felszabadulást is.

A cAMP és a Ca együttesen indítja be a H-K-ATP-áz, vagyis a protonpumpa működését, ami a sósavtermelés kulcsen-

zime. A ma hazánkban használatos protonpumpa-gátló készítmények (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol és esomeprazol) a savtermelés ezen utolsó lépését blokkolják, valamennyi ilyen gyógyszer enyhén lúgos prodrug, ami áldozatul esne a gyomorsavnak, ezért bélben oldódó kiszerelésben kerülnek alkalmazásra. A felszívódó gyógyszermolekula azután a parietális sejtben, savanyú közegben protonálódik szulfenamiddá és válik képessé a protonpumpa blokkolására olyan módon, hogy kovalensen kötődik a protonpumpa luminális felszínén lévő ciszteintartalmú csoportokhoz. A pantoprazol egyedi módon a 822-es pozícióban lévő ciszteinhez kötődik, ami talán a legstabilabb és legkevésbé befolyásolható kötés. Mivel éhgyomri állapotban a H-K-ATP-áz csak kb. 5%-a aktív és túlnyomó többségében étkezés kapcsán aktiválódik, ezért is a protonpumpa-gátló készítmények akkor hatnak jól, ha étkezés előtt 20-40 perccel kerülnek bevételre. A protonpumpa-gátló készítmények

hatása a bevételt követően néhány óra alatt alakul ki, tehát valamivel lassabban, mint a H_2 -receptor-angonisták hatása, a teljes savgátló-képesség érvényesüléséhez pedig 4-5 nap szükséges. A protonpumpa-gátlók a 2000-es évek elején az USA-ban a teljes gyógyszerforgalom több mint 5%-át adták már, kb. 12-13 milliárd USD értékben. Különböző statisztikai adatok szerint a világon a legnagyobb számban eladott 5 gyógyszer-család között vannak és az eladások az elmúlt évtizedben sem csökkentek (1). A különféle PPI-készítmények között két tulajdonságban van főként különbség, az egyik, hogy melyik ciszteincsoporthoz kapcsolódnak a protonpumpán, másrészt, hogy a gyógyszer lebontása során milyen interakciókkal lehet számolni. A gyógyszer-interakciók közül az egyik legfontosabb, hogy a magasabb gyomor pH gátolja néhány gombaellenes készítmény, pl. a ketokonazol felszívódását, míg a digoxin plazmaszintje viszont magasabb lesz. A PPI-készítmények lebomlását a CYP-rendszer két fő komponense, a CYP2C19 és a CYP3A4 végzi némiképpen eltérő arányban, a legkevésbé a rabeprazol halad ezen az útvonalon, ott ugyanis a gyógyszer túlnyomó része nem enzimatisz uton alakul tioéterré. Az interakciók révén pl. a diazepam, theophyllin, warfarin gyógyszer-szintje emelkedhet meg, illetve felmerült a clopidogrel hatékony metabolizálása blokkolásának lehetősége is (2).

Az egyes készítmények savgátló hatékonyságában lévő különbségeket számos vizsgálatban elemezték, az eltérések szerények, *Graham DY* és *Tansel A.* munkája (3) részletes áttekintést ad az egyszeri, illetve a naponta kétszeri adagolás kapcsán kimutatható különbségekről, a hatóanyagok vonatkozásában jelentős eltéréseket nem találtak. *Celebi A.* et al. (4) extenzív metabolizáló refluxos betegekben végzett vizsgálataiban az esomeprazol bizonyult leggyorsabbnak a gyomor pH 4 fölé emelése során.

Az alábbiakban a nemzetközi standardok szerint – ideértve az FDA állásfoglalását is – elfogadott indikációkat ismertetjük, amelyek hangsúlyozottan nem tesznek különbséget a hatóanyagok között. A PPI-k alkalmazásának indikációit két fő csoportba sorolják: rövidtávú és hosszú távú alkalmazás, illetve megfogalmazható egy köztes indikációs kör is, az ún. „en demand” azaz igény szerinti adagolás indikációja bizonyos csoportokban (5).

A protonpumpa-gátló kezelés egyértelmű indikációi

- Erozív reflux oesophagitis akut kezelése, fenntartó kezelés mérlegelése.
- Nem erozív refluxbetegség kezelése bizonyított szuperaciditás esetén.
- GERD extraoesophagealis szövődésének kezelése.
- Szövődéses GERD kezelése – nyelőcső-striktúrák, Barrett-metaplasia etc.
- PPI-re reagáló eozinofil oesophagitis kezelése.
- *Helicobacter pylori* infekció eradikációs kezelése antibiotikum-kombinációkkal.
- *Helicobacter pylori* negatív peptikus fekély kezelése.

- NSAID által okozott vérző és nem vérző gyomor- és nyombélfekélyek kezelése.
- NSAID okozta dyspepsia kezelése terhelő kórelőzmény esetén.
- Tartós NSAID-kezelés mellett fekélyprofilaxis céljából.
- *Zollinger-Ellison-szindróma* gyógyszeres kezelésére.
- Stressz-fekély profilaktikus kezelése kritikus állapotú betegekben, különösen tartós lélegeztetés és antikoaguláns kezelés mellett.
- Rövidtávú kezelés mérlegelhető epigastriális fájdalommal járó funkcionális dyspepsia esetén.

A fentiekhez kapcsolódóan említhető, hogy *H. pylori* fertőzés újabb, bizmutalapú első eradikációs kezelése során az esomeprazol és levofloxacin kombináció nagyon hatékonyan bizonyult (6), 200-200 beteg kapott, esomeprazol 2×20 mg, amoxicillin 2×1000 mg, levofloxacin 1×500 mg, bizmut 2×220 mg kezelést 14 napig; a másik csoportban pedig esomeprazol 2×20 mg, cefuroxim 2×500 mg, levofloxacin 1×500 mg, bizmut 2×220 mg kezelést szintén 14 napig. Eredmény per protocol: 91,6% vs. 89,8%! Egy másik tanulmányban bovin laktóferin hozzáadása növelte az esomeprazol + levofloxacin + amoxicillin kombináció hatékonyságát (7). A *Helicobacter pylori* fertőzés és eradikáció korszerű áttekintésére ajánlható *Fischback W.* és *Malfeltheiner P.* összefoglalója (8).

Egy másik fontos tanulmány, ami a közelmúltban záródott le, az ASPECT-vizsgálat, ahol Barrett-dysplasia kialakulását vizsgálták esomeprazol + aszpirin adása mellett (9). 85 centrum – 8 éves vizsgálat; 705 fő 2×20 mg PPI aszpirin nélkül; 704 fő 2×40 mg PPI aszpirin nélkül, 571 fő 2×20 mg PPI + 300 mg aszpirin, 577 fő 2×40 mg PPI + 300 mg aszpirin. A nagydózisú PPI + aszpirin szignifikánsan hatékonyabb volt az aszpirint nem használó kisdózisú PPI-csoporttal szemben: TR: 1,59, (1,14–2,23, $p=0,0068$); NNT: 34 PPI esetén, 43 aszpirin esetén. SAE 28 fő (1%).

A PPI profilaktikus alkalmazását indokló kockázati tényezők

- Kórelőzményben fekélybetegség, különösen pedig vérzés.
- Életkor >65 év.
- Időközeli peptikus fekély.
- NSAID/COXIB nagyobb dózisának használata, vagy más gyomorkárosító ágensek, illetve antikoagulánsok egyidejű adása: SSRI, warfarin, DOAC.
- Aszpirin alkalmazása idős korban, még viszonylag kis dózis esetén is, főleg ha szteroid, clopidogrel, antikoaguláns vagy NSAID/COXIB kombináció felmerül.
- Clopidogrel használata nagyobb kockázatú betegekben.
- Akut NSAID/COXIB alkalmazás krónikusan antikoagulált vagy trombocitagátlót szedő páciensben.

Az utóbbi években fontos és jelentős érdeklődést kiváltó témává vált a protonpumpa-gátlók tartós szedésével összefüggésbe hozni vélt feltevések hangoztatása, ezek döntően 5 csoportba sorolhatók:

- növeli-e a PPI-szedés malignus betegségek előfordulását;
- növeli-e a PPI-szedés infekciók előfordulását;
- befolyásolja-e a PPI-szedés fontos anyagcsere-tényezők felszívódását;
- miként befolyásolja a PPI-szedés fontos gyógyszerek hasznosulását;
- egyéb, vegyes mellékhatások.

Ezen téma részletes áttekintése messze meghaladja a jelen cikk méretét, de néhány szempontot mégis érdemes itt megemlíteni: a PPI-szedés mellett emelkedik a gastrinszint, ami növekedési faktorként hat az ECL-sejtekre, a colon epithelre és a Barrett-metaplasia sejteire is, úgyszintén növekszik a kromogranin-A-szint is, ami az ECL-sejtek tömegével arányos. Másrészt az elmúlt 2 évtized kutatásai azt is demonstrálták, hogy a PPI-gyógyszereknek a savgátláson kívül egyéb hatásai is vannak, így egyértelmű gyulladásgátló és antioxidáns hatást demonstráltak, a hidroxil gyökök befogása révén növelik a szulfhidril-csoportok mennyiségét (10), ami emelheti a glutationszintet; másrészt hem oxigenáz-aktivitást fokozzák (11, 12), a neutrofil granulocyták és monocyták oxidatív aktivitásának csökkentése ugyanakkor gátolni képes a migrációt és a fagocitózist is (13, 14)! Továbbá a PPI-k gátolni képesek bizonyos sejtadhéziós molekulák (ICAM-1; VCAM-1) expresszióját, ami akadályozhatja gyulladásos sejtek akkumulációját (15) etc. Mindezek a részletek is jelzik, hogy mennyire összetett kérdésekről van szó, ahol még sok kutatni való is van. Ezzel együtt az is vitathatatlan, hogy a PPI-k jól tolerálható és hatékony készítmények a gyomorsav okozta kórképek kezelésében, tehát nem szerencsés a megalapozatlan támadás és a jól indokolható alkalmazástól való félelem. Szerencsére több olyan mértéktartó és átgondolt elemzés jelent meg az elmúlt néhány évben, amelyek a feltevések túlnyomó részét kellő evidenciák hiányában kevésbé megalapozottnak vélelmezték (16, 17). A PPI-k tartós alkalmazásával összefüggésbe hozott kórképek hátterében feltételezett mechanizmusok (2, 16, 18):

- Vese – visszatérő akut nephritisek.
- Agy – csökkent savtermelés miatti B₁₂-vitamin-hiány.
- Béta-amyloid depozíció.
- Csontok – savgátlás miatti csökkent kalcium- és B₁₂-vitamin-felszívódás.
- Hypergastrinaemia okozta hyperparathyreoidismus.
- Szív – a clopidogrel aktiváció gátlása a CYP2C19 szintjén.
- A növekvő ADMA (aszimmetrikus dimetil-arginin) csökkent endothelialis NO-szintézishez vezetve növelheti a trombogénitást.
- Bél – a savgátlás megváltozott bélflórát okoz – dysbacteriosis etc.
- A hypergastrinaemia trofikus hatása a colon epithelre.

- Tüdő – savgátlás hatására bakteriális túlnövés a felső GI-traktusban.
- Nosocomiális pneumónia veszélye, antineutrofil hatás?
- Izmok – a CYP3A4-enzim gátlásának lokális következményei.
- Vértképzés – savgátlás miatti vashiány és B12-vitamin-hiány.
- Máj – savgátlás miatti bélflóra-változás okozta fokozott bakteriális transzlokáció.
- Gyomor – hypergastrinaemia okozta atrófiás elváltozások.
- Parietalis sejt hyperplasia, foveolaris hyperplasia.

Bármennyire is logikusnak tűnhet a fenti mechanizmusok egyike-másika, valódi evidenciákat a számos tényező által befolyásolt, hosszú éveken át folytatott kezelések következményeiről nehéz találni, azonban kétségtelenné vált, hogy törekedni kell a valóban megalapozott indikációkra és addig alkalmazni a PPI-kezelést, ameddig az valóban indokolt. Úgy becsülik, hogy az USA-ban az ambuláns felnőtt populáció 8-10%-a kap PPI-receptet a megelőző 30 nap alatt (19). A PPI-használat 3,5x gyakoribb a 60 év fölöttiek között, mint a 60 év alattiak körében (20). 2009-ben az USA-ban >7 milliárd USD-t költöttek PPI kiváltására, világszerte pedig >13 milliárd USD-t, és ebben a recept nélkül vett PPI nincs benne (21).

A PPI-vel folytatott fenntartó kezelés általában biztonságosnak tekinthető, de kötelező a gondos mérlegelés, ha hosszú távú kezelést tervezünk! Törekedni kell a legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazására! A PPI-kezelés előnyei felülmúlják a fenti kockázatokat a betegek túlnyomó többségénél, amennyiben törekszünk a helyes indikációra (22)! Az utóbbi két évben több olyan publikáció is közlésre került, amelyek malignus betegségeket – carcinoid, gyomorrák, vastagbélrák – hoztak kapcsolatba a PPI krónikus alkalmazásával (23). Ezek kritikus említése elengedhetetlen. Az egyik dolgozat daganatos betegek mortalitását vizsgálta PPI szedése mellett és úgy találta, hogy a nem daganatos jellegű mortalitás valamivel magasabb volt PPI-t szedők között, főleg ováriumdaganat esetén, míg nyelőcsőrákosok esetén a túlélés jobb volt a PPI-szedők között, állatkísérletben (egérben) a pantoprazol elősegítette a tumornövekedést, illetve csökkentette a gemcitabin hatékonyságát (24). Két izgalmas közlés látott napvilágot *Brusselsaers N. és munkatársai* tollából (25, 26). 797 067 tartós PPI-kezelésben részesülő egyénben (átlagkövetés 4,9 év; 2219 gyomorrák alakult ki – 0,28%); a gyomorrák kockázatát több mint háromszor magasabbnak találták (SIR=3,38, 95% CI: 3,23–3,53). Ezt a kockázatnövekedést mindkét nemben megtalálták, de különösen magas volt a 40 évnél fiatalabbak között (SIR=22,76, 95% CI: 15,94–31,52). A GERD miatt szedők között valamivel kisebb volt, (SIR=3,04, 95% CI: 2,80–3,31), valamint az aszpirint szedők között (SIR=1,93, 95% CI: 1,70–2,18). Nem volt különbség a cardia és nem cardia daganatok között. Viszont a tartós H2RA-szedők (22210; 12 rák, 0,06%) között ilyen kockázatnövekedést nem tudtak igazolni! A másik publikációban 796 492 PPI-t tartósan szedő egyén esetében vizsgálták a nyelőcső adenocarcinoma előfordu-

lását, 2005–2012 között, 649 adenocarcinoma fordult elő, SIR (Standardized Incidence Ratio) 3,93 (95% CI: 3,63–4,24) és 353 laphámrák SIR: 2,77 (95% CI: 2,49–3,07). A kockázat azok között is magasabb volt, akik tartós NSAID-kezelés, SIR: 2,74 (95% CI: 1,96–3,71), illetve aspirin szedése miatt SIR: 2,06 (95% CI: 1,60–2,60), alkalmaztak PPI-t. A H2RA-szedők között nem volt fokozott a kockázat. Azt azonban mindkét közleményhez hozzá kell fűzni, hogy nyilvánvalóan azok szedtek éveken át PPI-t, akiknek panaszai, betegségei voltak a felső GI-traktusban, tehát ebben a populációban nyilvánvalóan magasabb kell legyen a malignoma előfordulása, a gyógyszereléstől függetlenül, illetve nem annak következtében, hanem a krónikus irritáció, gyulladás folytán.

A gyógyszereszedés és a lehetséges következmények kritikus értékelésére mai napig *Sir August Hill* 1965-ben megfogalmazott 9 pontos kritériumrendszerét célszerű használni (27):

1. Az asszociáció erőssége (nagyobb erejű hatás kevésbé lehet véletlenszerű).
2. Konzisztencia (hasonló populációkban végzett tanulmányok eredményei is hasonlóak – reprodukálhatóság).
3. Specifitás (az összefüggést másként magyarázó kórokozó faktorok hiánya).
4. Időbeli összefüggés (az expozíció megelőzi az eseményt).
5. Biológiai súlyozás (az asszociáció erőssége/mértéke arányos az expozíció erősségével).
6. Biológiai valószínűség (vannak evidenciák lehetséges/logikus élettani mechanizmusokra).
7. Koherencia korábbi evidenciákkal (az aktuális összefüggés nem mond ellent korábbi evidenciáknak).
8. Kísérletes adatok támogatják az asszociációt.
9. Analógia (hasonló expozíció hasonló progressziót idéz/idézett elő máshol).

Ennek függvényében a PPI használatával kapcsolatos bármely felvetésről elmondható, hogy a fenti 9 szempontból legfeljebb kettőt, esetleg hármat teljesítenek (2).

Mikor tekinthető megalapozatlannak a PPI adása, főleg idősebb populációban?

- Szteroid kezelés önmagában, terhelő anamnézis nélkül.
- SSRI-kezelés önmagában.
- NSAID/ASA/COXIB adása 65 éves kor alatt, terhelő anamnézis nélkül.

- LMWH vagy warfarin adása önállóan terhelő anamnézis nélkül.
- Funkcionális dyspepsia indokolatlan túlkezelése.
- Krónikus májbetegség, portális hipertenzió esetén gyomorlériók hiányában.
- Kórházi tartózkodást követően tartós alkalmazás nem megalapozott indikációval.
- Stressz ulcus profilaxis nem intenzív osztályon kezelt betegeknél.
- A háziorvosi ellenőrzések alkalmával a korrekt indikáció felülvizsgálatának elmaradása!

Végezetül álljon itt még az a rövid összegzés, amit a közel múltban adtunk közre folyóiratunk hasábjain *a PPI parentális alkalmazásának indikációról*:

1. Akut felső tápcsatornai (fekély)vérzés endoszkópos ellátásáig terjedő idő.
2. Az akut fekélyvérzés endoszkópos ellátását követő időszak – átlagosan elfogadott 72 óra, 8 mg/óra adagolású infúziós pumpa formájában, amennyiben a gyomorban már nincs vér és a gyomor ürülése akadálytalan, alternatívaként felmerülhet 6 óránként 40 mg iv. PPI-bólus alkalmazása.
3. Posztoperatív időszakban, amikor a beteg szájon át még nem táplálható és a kórelőzményben lévő fekélybetegség, időskor, trombocitaaggregáció-gátló és/vagy alvadásgátló gyógyszerek miatt nagyobb kockázatúnak tekinthető.
4. Idős, vagy egyéb – pl. neurológiai – okból magatehetetlen, nyelésképtelen, eszméletlen beteg, akinél tápcsatornai vérzés kockázata fenyeget, pl. stressz ulcus stroke után, égési sérülés után.
5. Gyermekek akut nem varix eredetű felső tápcsatornai vérzésének ellátása során.
6. Olyan súlyos, gyulladásos akut hasi folyamat – pl. nekrotizáló pancreatitis – esetén, ami a gyomor ürülését gátolja, amennyiben a kórelőzményben szuperacid jellegű panaszok előfordulnak, vagy stressz ulcus veszélye fennáll iv. PPI adása indokolt legalább a nasojunalis szonda lehelyezéséig.
7. A gyomor kimeneti részét involváló és a gyomor ürülését nehezítő vérzékeny tumoros folyamat esetén a tumor sebészi kezeléséig, vagy ennek hiányában a palliatív ellátása során szintén indokolt az iv. PPI adása.

Irodalom

1. DeVault KR. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 197–205. doi: 10.1586/17474124.1.2.197.
2. Speckler SJ. Proton Pump Inhibitors. *Med Clin N Am* 2019; 103: 1–14. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.001.
3. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency–Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 Jun; 16(6): 800–808.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.033.
4. Celebi A, et al. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on

intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 408–14. DOI: 10.5152/tjg.2016.15514

5. Vincenzo Savarino, Elisa Marabotto, Patrizia Zentilin, Manuele Furnari, Giorgia Bodini, Costanza De Maria, Gaia Pellegatta, Claudia Coppo & Edoardo Savarino. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018 Nov; 11(11): 1123–1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703.
6. W Fu, et al. Randomized Clinical Trial: Esomeprazole, Bismuth, Levofloxacin and Amoxicillin of Cefuroxime as First-Line Eradication Regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2017 Jun; 62(6): 1580–1589. doi: 10.1007/s10620-017-4564-4.
7. Ciccaglione AF, et al. Bovine lactoferrin enhances the efficacy of levofloxacin-based triple therapy as first-line treatment of *Helicobacter*

- pylori infection: an in vitro and in vivo study *J Antimicrob Chemother* 2019 Apr 1; 74(4): 1069–1077. doi: 10.1093/jac/dky510.
8. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 429–436. doi: 10.3238/arztebl.2018.0429.
9. Jankowski JAZ, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AsPECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392: 400–408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6.
10. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, et al. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem* 2003; 278: 10993–1001.
11. Pastoris O, Verri M, Boschi F, et al. Effects of esomeprazole on glutathione levels and mitochondrial oxidative phosphorylation in the gastric mucosa of rats treated with indomethacin. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 378: 421–9.
12. Becker JC, Grosser N, Waltke C, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 1014–21.
13. Suzuki M, Mori M, Miura S, et al. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 727–31.
14. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002; 30: 1118–22.
15. Barthel SR, Annis DS, Mosher DF, et al. Differential engagement of modules 1 and 4 of vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) by integrins alpha4beta1 (CD49d/29) and alphaMbeta2 (CD11b/18) of eosinophils. *J Biol Chem* 2006; 281: 32175–87.
16. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35–48. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.047.
17. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 519–528 doi: 10.1038/ajg.2018.29
18. Ghebremariam YT, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013; 128: 845–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602.
19. Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS ONE* 2013; 8: e56060 doi: 10.1371/journal.pone.0056060.
20. Pottgard A, et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 671–8. doi: 10.1177/1756283X16650156.
21. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med* 2010; 170: 747–8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.64.
22. Iwakiri K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 751–767, doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
23. Rena Yadlapati, Peter J. Kahrilas. The “dangers” of chronic proton pump inhibitor use. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141: 79–81. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.017.
24. Tvingsholm SA, et al. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *International Journal of Cancer* 2018; 143:1315–1326. doi: 10.1002/ijc.31529.
25. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017; 7: e017739. doi:10.1136/bmjopen-2017-017739
26. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 2018 Apr; 53: 172–177. doi: 10.1016/j.canep.2018.02.004.
27. Hill AB. The environment and disease: association of causation? (This article was first published by *JRSM* 1965 May; 58(5): *JR Soc Med* 2015; 108: 32–7. doi: 10.1177/0141076814562718.
28. Altorjay I. Place of intravenous PPI therapy. *CEU-JGH* 2018; 4: 188–191.